

①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

①⑫ Patentschrift  
①⑪ DE 2907217 C2

②① Aktenzeichen: P 29 07 217.1-42  
②② Anmeldetag: 23. 2. 79  
④③ Offenlegungstag: 30. 8. 79  
④⑤ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 12. 12. 85

⑤① Int. Cl. 4:  
**C 07 C 93/00**  
C 07 C 93/14  
C 07 C 103/38  
A 61 K 31/135

DE 2907217 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①

24.02.78 FR 7805335

⑦③ Patentinhaber:

Roussel-Uclaf, Paris, FR

⑦④ Vertreter:

Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.; Zumstein jun.,  
F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

⑦② Erfinder:

Nedelec, Lucien, Dr., Le Raincy, FR; Frechet, Daniel,  
Paris, FR; Dumont, Claude, Dr., Nogent-sur-Marne,  
FR

⑤⑥ Im Prüfungsverfahren entgegengehaltene  
Druckschriften nach § 44 PatG:

DE-OS 25 00 110

⑤④ 3-Phenyl-3-phenoxypropylamin-Derivate und deren Salze, deren Herstellung und diese enthaltende  
Arzneimittel

DE 2907217 C2

29 07 217

Patentansprüche:

1. 3-Phenyl-3-phenoxy-propylamin-Derivate der allgemeinen Formel (I')



20  
25

worin X ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, R<sub>2</sub> einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, ein Chlor- oder Bromatom, einen Trifluormethylrest, einen Methylrest oder einen Methoxyrest und R<sub>4</sub> einen Nitrorest bedeutet und R<sub>3</sub> einen Amino- oder Acetamidorest und R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet, sowie deren Additionssalze mit Mineral- oder organischen Säuren.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X ein Wasserstoff- oder Chloratom, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> einen Methylrest, R<sub>3</sub> einen Amino- oder Acetamidorest und R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten.

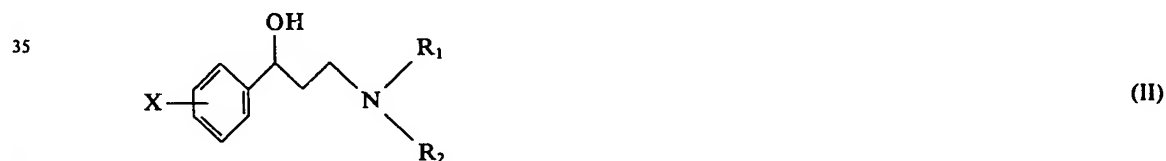
3. N,N-Dimethyl-3-(4-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylaminosalat.

4. N,N-Dimethyl-3-(4-amino-phenoxy)-3-phenylpropylamin.

5. Verfahren zur Herstellung von 3-Phenyl-3-phenoxy-propylamin-Derivaten gemäß Anspruch 1 sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

30  
35

a) zur Herstellung von Derivaten, worin R<sub>1</sub> einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, ein Chlor- oder Bromatom, einen Trifluormethylrest, einen Methylrest oder einen Methoxyrest und R<sub>4</sub> einen Nitrorest bedeuten, in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



worin R<sub>1</sub> die vorstehende Bedeutung hat und X und R<sub>2</sub> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



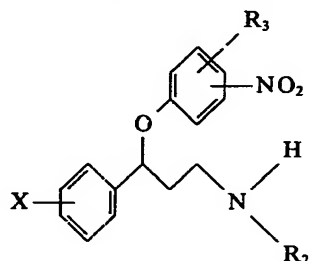
worin Hal ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeutet und R<sub>3</sub> die vorstehende Bedeutung besitzt, zu einem Produkt der allgemeinen Formel (I<sub>A</sub>)



umsetzt, worin X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die vorstehende Bedeutung besitzen, und daß man dieses letztere isoliert und gewünschtenfalls in ein Salz überführt;

29 07 217

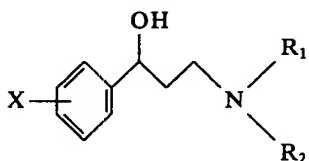
- b) zur Herstellung von Derivaten, worin  $R_1$  ein Wasserstoffatom,  $R_3$  ein Wasserstoffatom, ein Chlor- oder Bromatom, ein Trifluormethylrest, ein Methylrest oder einen Methoxyrest und  $R_4$  einen Nitrorest bedeuten, in an sich bekannter Weise das vorstehend unter a) erhaltene Produkt der allgemeinen Formel (I<sub>A</sub>) zu einem Produkt der Formel (I<sub>B</sub>)



(I<sub>B</sub>)

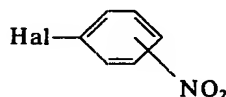
dealkyliert, worin X und  $R_2$  wie in Anspruch 1 definiert sind und  $R_3$  die vorstehende Bedeutung besitzt, und gewünschtenfalls dieses letztere in ein Salz überführt;

- c) zur Herstellung von Derivaten, worin  $R_3$  einen Amino- oder Acetamidorest,  $R_4$  ein Wasserstoffatom und  $R_1$  einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



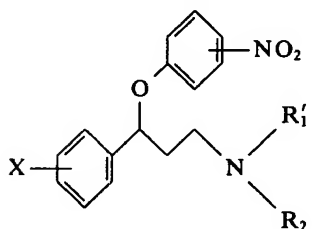
(II)

worin  $R_1$  wie vorstehend definiert ist und X und  $R_2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III')



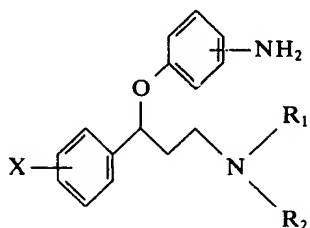
(III')

worin Hal ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeutet, zu einer Verbindung der Formel (IV<sub>A</sub>)



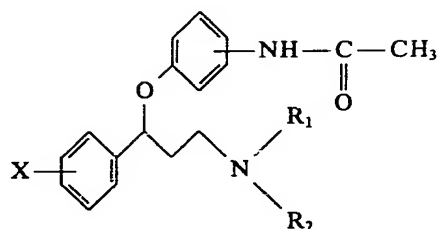
(IV<sub>A</sub>)

umsetzt, worin X,  $R_1$  und  $R_2$  die vorstehende Bedeutung besitzen, worauf man (IV<sub>A</sub>) in an sich bekannter Weise reduziert, um ein Produkt der Formel (I'<sub>A</sub>)

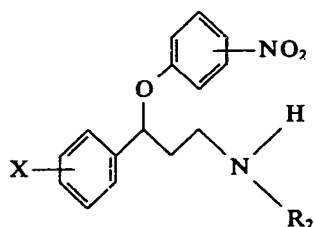


(I'<sub>A</sub>)

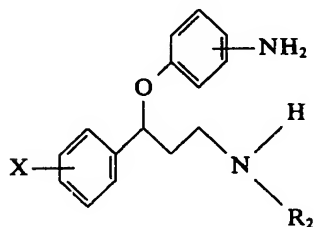
zu erhalten, worin X,  $R_1$  und  $R_2$  die vorstehende Bedeutung besitzen, welches man in an sich bekannter Weise entweder isoliert und gewünschtenfalls in ein Salz überführt oder mit einem Acetylierungsmittel zu einem Produkt der allgemeinen Formel (I'<sub>A</sub>)

(I'<sub>A</sub>)

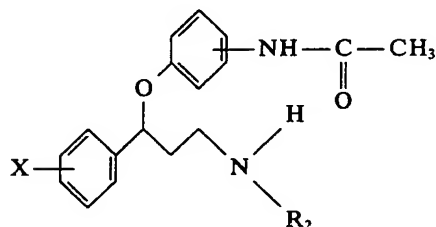
- umsetzt, worin X, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die angegebene Bedeutung besitzen, dieses Produkt isoliert und gewünschtenfalls in ein Salz überführt;  
 d) zur Herstellung von Derivaten, worin R<sub>3</sub> einen Amino- oder Acetamidorest bedeutet und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten, in an sich bekannter Weise ein vorstehend unter c) erhaltenes Produkt der allgemeinen Formel (IV<sub>A</sub>) dealkyliert, um ein Produkt der allgemeinen Formel (IV<sub>B</sub>)

(IV<sub>B</sub>)

zu erhalten, worin X und R<sub>2</sub> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, dieses Produkt in an sich bekannter Weise reduziert, um ein Produkt der Formel (I'<sub>B</sub>)

(I'<sub>B</sub>)

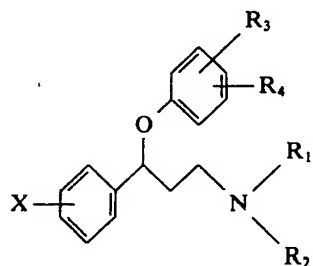
- zu erhalten, worin X und R<sub>2</sub> die angegebene Bedeutung besitzen, und es in an sich bekannter Weise isoliert und gewünschtenfalls in ein Salz überführt oder  
 e) zur Herstellung von Derivaten, worin R<sub>3</sub> einen Amino- oder Acetamidorest und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten, in an sich bekannter Weise ein vorstehend unter c) erhaltenes Produkt der allgemeinen Formel (I'<sub>A</sub>) dealkyliert, um ein Produkt der Formel (I''<sub>B</sub>)

(I''<sub>B</sub>)

zu erhalten, worin X und R<sub>2</sub> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, dieses Produkt in an sich bekannter Weise entweder isoliert und gewünschtenfalls in ein Salz überführt oder hydrolysiert, um ein Produkt der Formel (I'<sub>B</sub>) zu erhalten, das man isoliert und gewünschtenfalls in ein Salz überführt.

6. Arzneimittel, gekennzeichnet durch den Gehalt einer Verbindung nach Anspruch 1.

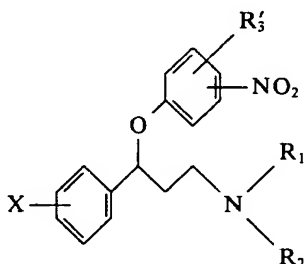
Die Erfindung betrifft 3-Phenyl-3-phenoxy-propylamin-Derivate der allgemeinen Formel (I')



(I')

worin X ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,  $R_2$  einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und  $R_3$  ein Wasserstoffatom, ein Chlor- oder Bromatom, einen Trifluormethylrest, einen Methylrest oder einen Methoxyrest und  $R_4$  einen Nitrorest bedeutet oder  $R_3$  einen Amino- oder Acetamidorest und  $R_4$  ein Wasserstoffatom bedeutet, sowie deren Additionssalze mit Mineral- oder organischen Säuren.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Benzolpropanaminderivate, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie der allgemeinen Formel (I)



(I)

entsprechen, worin X,  $R_1$  und  $R_2$  wie vorstehend definiert sind und  $R_3'$  ein Wasserstoffatom, ein Chlor- oder Bromatom, einen Trifluormethylrest, einen Methyl- oder einen Methoxyrest bedeutet, sowie deren Additionssalze mit Mineral- oder organischen Säuren.

In der Formel (I) oder (I') und im folgenden können die Substituenten an den Benzolringen in beliebiger Stellung vorliegen. Die Bezeichnung Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen kann z. B. einen Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl- oder Butylrest bezeichnen.

Die Additionssalze mit Mineral- oder organischen Säuren können beispielsweise die Salze sein, die mit Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Jodwasserstoff-, Salpeter-, Schwefel-, Phosphor-, Essig-, Ameisen-, Benzoe-, Malein-, Fumar-, Bernstein-, Wein-, Citronen-, Oxal-, Glyoxyl-, Asparagin-, Alkansulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, und Arylsulfonsäuren, wie Benzolsulfonsäure, gebildet werden.

Unter den erfindungsgemäßen Produkten kann man insbesondere die Derivate der vorstehenden allgemeinen Formel (I) sowie deren Additionssalze mit Mineral- oder organischen Säuren nennen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß in der Formel (I) X ein Wasserstoffatom bedeutet und  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3'$  die angegebene Bedeutung besitzen.

Unter diesen letzteren kann man die der vorstehenden Formel (I) entsprechenden Derivate sowie deren Additionssalze mit Mineral- oder organischen Säuren nennen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß in der Formel (I) X ein Wasserstoffatom bedeutet,  $R_3'$  die angegebene Bedeutung besitzt,  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest bedeutet und  $R_2$  einen Methylrest bedeutet.

Unter den erfindungsgemäßen Produkten greift man insbesondere auf die der vorstehenden Formel (I) entsprechenden Derivate sowie auf deren Additionssalze mit Mineral- oder organischen Säuren zurück, die dadurch gekennzeichnet sind, daß in der Formel (I) X ein Wasserstoffatom bedeutet,  $R_3'$  ein Wasserstoffatom oder einen Trifluormethylrest bedeutet und  $R_1$  und  $R_2$  einen Methylrest bedeuten.

Unter den erfindungsgemäßen Produkten kann man gleichfalls die der vorstehenden Formel (I') entsprechenden Derivate sowie deren Additionssalze mit Mineral- oder organischen Säuren nennen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß in der Formel (I') X ein Wasserstoff- oder Chloratom bedeutet,  $R_1$  und  $R_2$  die angegebene Bedeutung besitzen,  $R_3$  einen Amino- oder Acetamidorest bedeutet und  $R_4$  ein Wasserstoffatom bedeutet, und unter diesen diejenigen, bei denen X ein Wasserstoff- oder Chloratom bedeutet,  $R_1$  und  $R_2$  einen Methylrest bedeuten,  $R_3$  einen Amino- oder Acetamidorest bedeutet und  $R_4$  ein Wasserstoffatom bedeutet.

Unter den erfindungsgemäßen Produkten kann man vor allem nennen:

- das N,N-Dimethyl-3-(4-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin-oxalat,
- das N,N-Dimethyl-3-(3-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin-hydrochlorid,
- das N,N-Dimethyl-3-(2-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin-fumarat,
- das N,N-Dimethyl-3-(4-nitro-phenoxy)-3-(4-chlorphenyl)-propylamin-hydrochlorid,
- das N,N-Dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluormethyl)-phenoxy]-3-(4-chlorphenyl)-propylamin-oxalat,

das N,N-Dimethyl-3-(4-amino-phenoxy)-3-phenylpropylamin und  
das N,N-Dimethyl-3-(4-acetamido-phenoxy)-3-phenyl-propylamin-oxalat.

Von diesen haben sich N,N-Dimethyl-3-(4-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin-oxalat und N,N-Dimethyl-3-(4-amino-phenoxy)-3-phenylpropylamin als besonders wirksam erwiesen.

Die Erfindung betrifft auch das im Verfahrensanspruch beschriebene Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Bei diesem Verfahren wird bei der anspruchsgemäßen Variante a) die Umsetzung des Produkts der Formel (II) mit dem Produkt der Formel (III) bevorzugt in Anwesenheit von Natriumhydrid in Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder vorzugsweise in Dimethylsulfoxid durchgeführt, und bei der Verfahrensvariante b) wird die Dealkylierung des Produkts der Formel (I<sub>A</sub>) bevorzugt mit Hilfe von Azodicarbonsäureäthylester und durch anschließende saure Hydrolyse durchgeführt.

Unter den bevorzugten Bedingungen für die Durchführung der anspruchsgemäßen Verfahrensvariante c) wird die Umsetzung des Produkts der Formel (II) mit dem Produkt der Formel (III') in Anwesenheit von Natriumhydrid in Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder vorzugsweise in Dimethylsulfoxid durchgeführt und die Reduktion des Produkts der Formel (IV<sub>A</sub>) mit Wasserstoff in Anwesenheit von Platindioxid durchgeführt und als Acetylierungsmittel des Produkts der Formel (I<sub>A</sub>) Essigsäureanhydrid verwendet.

Bevorzugt wird bei der Durchführung der anspruchsgemäßen Verfahrensvarianten d) und e) die Dealkylierung der Produkte der Formeln (IV<sub>A</sub>) und (I<sub>A</sub>') mit Hilfe von Azodicarbonsäureäthylester durchgeführt, woran sich eine saure Hydrolyse anschließt und die Reduktion des Produkts der Formel (IV<sub>B</sub>) mit Wasserstoff in Gegenwart von Platindioxid durchgeführt.

Die Derivate der Formel (I') und (I) besitzen basischen Charakter. Man kann vorteilhaft die Additionssalze dieser Derivate herstellen, indem man diese letzteren mit einer Mineral- oder organischen Säure in im wesentlichen stöchiometrischen Verhältnissen umsetzt.

Die erfindungsgemäßen Produkte besitzen sehr interessante pharmakologische Eigenschaften. Sie sind mit bemerkenswerten anorexigenen Eigenschaften ausgestattet.

Diese Eigenschaften werden nachstehend im experimentellen Teil veranschaulicht.

Die erfindungsgemäßen Produkte sind gleichfalls mit die Serotoninaufnahme in vivo und in vitro inhibierenden Eigenschaften versehen.

Diese Eigenschaften rechtfertigen die Verwendung der erfindungsgemäßen Benzolpropanaminderivate und von deren Salzen als Arzneimittel. Dementsprechend betrifft die Erfindung auch die anspruchsgemäß beschriebenen Arzneimittel.

Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel solche 3-Phenyl-3-phenoxy-propylamin-Derivate der vorstehenden allgemeinen Formel (I), worin X ein Wasserstoffatom bedeutet und R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren. Besonders bevorzugt sind dabei die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin X ein Wasserstoffatom bedeutet, R<sub>3</sub> die angegebene Bedeutung besitzt, R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest bedeutet und R<sub>2</sub> einen Methylrest bedeutet, und insbesondere diejenigen, worin X ein Wasserstoffatom bedeutet, R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Trifluormethylrest bedeutet und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> einen Methylrest bedeuten, sowie deren Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten bevorzugt auch die Derivate der allgemeinen Formel (I') sowie deren Additionssalze mit Mineral- oder organischen Säuren, worin X ein Wasserstoff- oder Chloratom bedeutet, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die angegebene Bedeutung besitzen, R<sub>3</sub> einen Amino- oder Acetamidorest bedeutet und R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet, und unter diesen bevorzugt die, bei denen X ein Wasserstoff- oder Chloratom bedeutet, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> einen Methylrest bedeuten, R<sub>3</sub> einen Amino- oder Acetamidorest bedeutet und R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet.

Die bevorzugten erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten vor allem die vorstehend genannten Einzelstoffe.

Diese Arzneimittel finden z. B. Anwendung bei der Behandlung von Fettsucht sowie von Depressionen, Melancholie, manisch-depressiven Psychosen, von reaktiven und Erschöpfungsdepressionen und neurotischen Depressionen.

Die übliche Dosis, die gemäß dem verwendeten Produkt, dem zu behandelnden Individuum und der zur Rede stehenden Erkrankung variierbar ist, kann z. B. 5 mg bis 250 mg je Tag bei der oralen Verabreichung an den Menschen betragen.

Als Arzneimittel können die erfindungsgemäßen Derivate und deren Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren in pharmazeutische Zusammensetzungen eingebracht werden, die für die Verabreichung auf dem Verdauungsweg oder dem parenteralen Weg bestimmt sind.

Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen können beispielsweise fest oder flüssig sein und in pharmazeutischen Formen vorliegen, wie sie üblicherweise in der Humanmedizin verwendet werden, wie z. B. die einfachen oder dragierten Tabletten, Gelkapseln, Kapseln, Granulate, Suppositorien und injizierbaren Präparate. Sie werden nach üblichen Methoden hergestellt. Der oder die Wirkstoffe können hierbei in derartigen pharmazeutischen Zusammensetzungen üblicherweise verwendete Exzipienten eingebracht werden, wie Talk, Gummi arabicum, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Kakaobutter, wäßrige oder nichtwäßrige Träger, Fettkörper tierischen oder pflanzlichen Ursprungs, Paraffinderivate, Glykole, verschiedene Netz-, Dispergier- oder Emulgiermittel und Konservierungsmittel.

Die Produkte der Formel (II) können, wenn sie nicht bekannt sind, wie in Ann. Chim. 51, 959 (1961) angegeben hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

29 07 217

# Beispiel 1

## N,N-Dimethyl-3-(4-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin-oxalat

Man gibt zu 2,6 g Natriumhydrid in Dispersion in 50% Öl bei Raumtemperatur 26 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfoxid. Man rührt 30 Min. bei 60 bis 65°C, kühlt auf 22°C ab und fügt danach 5,8 g N,N-Dimethyl-3-phenyl-3-hydroxy-propylamin-hydrochlorid zu. Man rührt noch 10 Min. bei 25°C, fügt 8,95 g p-Chlornitrobenzol zu und rührt erneut 15 Min. bei Raumtemperatur. Man nimmt mit Methylenchlorid auf, wäscht mit Wasser, trocknet, filtriert und destilliert unter vermindertem Druck zur Trockne. Man erhält 17 g Rohprodukt, das man mit dreimal 200 cm<sup>3</sup> N-Salzsäure aufnimmt, entfernt die neutrale Fraktion mit dreimal 200 cm<sup>3</sup> Äther, vereinigt die wäßrigen Phasen und macht mit einem Überschuß an konzentriertem Ammoniak alkalisch. Man extrahiert den Niederschlag mit Methylenchlorid, trocknet, filtriert, destilliert unter vermindertem Druck zur Trockne und erhält 7,7 g N,N-Dimethyl-3-(4-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin.

## Herstellung des Oxalats

Man löst das in der vorangegangenen Stufe erhaltene Produkt in 25 cm<sup>3</sup> Methanol, fügt 3,28 g Oxalsäure zu, erwärmt bis zur Auflösung, leitet die Kristallisation ein, beläßt 2 Stdn. bei Raumtemperatur, saugt ab und trocknet bei 90°C unter vermindertem Druck. Man erhält 9,5 g N,N-Dimethyl-3-(4-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin-oxalat (F = 145°C, danach 150°C).

Analyse: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> = 390,38

berechnet: C 58,45 H 5,68 N 7,18%

gefunden: C 58,5 H 5,8 N 7,0%

# Beispiel 2

## N,N-Dimethyl-3-(3-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin-hydrochlorid

Man fügt zu 5,7 g Natriumhydrid zu 50% in Suspension in Öl bei 60 bis 65°C 57 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfoxid. Man kühlt auf 25°C ab und bringt dann unter inerter Atmosphäre 10,55 g N,N-Dimethyl-3-phenyl-3-hydroxy-propylamin-hydrochlorid ein. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und fügt danach 10,6 cm<sup>3</sup> 3-Fluornitrobenzol zu. Nach 18 Stdn. bei 25°C nimmt man mit Methylenchlorid auf, wäscht mit Wasser, trocknet und destilliert danach zur Trockne. Man erhält 25 g Rohprodukt, das man mit zweimal 50 cm<sup>3</sup> N-Chlorwasserstoffsäure aufnimmt, entfernt die neutrale Fraktion mit zweimal 100 cm<sup>3</sup> Äther und macht die Aminfraktion mit einem Überschuß an Natronlauge alkalisch. Man extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mit Wasser, trocknet und destilliert danach zur Trockne. Man erhält 11 g N,N-Dimethyl-3-(3-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin.

## Herstellung des Hydrochlorids

Man löst 5,9 g des in der vorangehenden Stufe erhaltenen Produkts in 30 cm<sup>3</sup> Äthylacetat, fügt einen Überschuß an Äthylacetat-Chlorwasserstoffsäure zu, engt ein, leitet die Kristallisation ein, saugt ab, wäscht mit Äthylacetat und trocknet anschließend. Man erhält 5,3 g Rohprodukt, das man aus Methanol umkristallisiert. Man gewinnt 4,85 g N,N-Dimethyl-3-(3-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin-hydrochlorid. (F = 180°C, danach 185°C.)

Analyse: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, HCl = 336,81

berechnet: C 60,62 H 6,29 N 8,32 Cl 10,53%

gefunden: C 60,9 H 6,5 N 8,1 Cl 10,8%

# Beispiel 3

## N,N-Dimethyl-3-(2-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin-fumarat

Man fügt zu 9,2 g Natriumhydrid zu 50% in Dispersion in Öl 20 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfoxid, erwärmt auf 60 bis 65°C und fügt während 10 Min. 70 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfoxid zu. Man kühlt auf 25°C ab und bringt danach 17,28 g N,N-Dimethyl-3-phenyl-3-hydroxy-propylamin ein, läßt auf Raumtemperatur kommen, fügt danach 25,2 g o-Chlornitrobenzol zu und rührt erneut 1 Stdn. bei 25°C. Man nimmt mit Methylenchlorid auf, wäscht mit Wasser, trocknet und destilliert zur Trockne. Man erhält 41 g Rohprodukt, das man mit zweimal 100 cm<sup>3</sup> N-Chlorwasserstoffsäure aufnimmt, entfernt die neutrale Fraktion mit zweimal 400 cm<sup>3</sup> Äther und macht die Aminfraktion mit 50 cm<sup>3</sup> Natronlauge alkalisch. Man extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mit Wasser, trocknet, behandelt mit Aktivkohle, filtriert und destilliert zur Trockne. Man erhält 22 g N,N-Dimethyl-3-(2-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin.

29 07 217

# Herstellung des Fumarats

Man löst 22 g des in der vorangehenden Stufe erhaltenen Produkts und 8,3 g Fumarsäure in 30 cm<sup>3</sup> siedendem Methanol. Man fügt 90 cm<sup>3</sup> Äthylacetat zu, engt ein, leitet die Kristallisation ein und beläßt einige Stdn. bei +4°C. Man saugt ab, wäscht mit Äthylacetat und trocknet. Man erhält 17,45 g N,N-Dimethyl-3-(2-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin-fumarat (F = 115°C).

Analyse: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> = 416,42

berechnet: C 60,56 H 5,81 N 6,73%

gefunden: C 60,4 H 5,9 N 6,5%

## Beispiel 4

### N-Methyl-3-(2-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin-oxalat

Man löst 11,5 g N,N-Dimethyl-3-(2-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin (erhalten wie im vorstehenden Beispiel 3 angegeben) in 120 cm<sup>3</sup> Aceton und fügt danach bei 20°C unter Stickstoff 11,5 cm<sup>3</sup> Azodicarbonsäureäthylester zu. Man bringt während 18 Stdn. zum Rückfluß, bricht den Rückfluß ab, fügt 5,8 cm<sup>3</sup> Azodicarbonsäureäthylester zu und bringt danach erneut 2 Stdn. zum Rückfluß. Man bringt zur Trockne und erhält ein Öl, zu dem man unter Rühren und Stickstoff 100 cm<sup>3</sup> N-Chlorwasserstoffsäure fügt. Nach 25 Stdn. bei 20°C extrahiert man die neutrale Fraktion mit zweimal 300 cm<sup>3</sup> Äther und wäscht mit 50 cm<sup>3</sup> N-Chlorwasserstoffsäure. Man macht die zwei Aminfraktionen mit Natronlauge alkalisch, extrahiert dann mit Methylenchlorid, wäscht mit Wasser, trocknet und bringt zur Trockne. Man erhält 7,3 g eines braunen Öls, das man durch Chromatographie an Siliciumdioxid reinigt, wobei man mit einem Chloroform-Methanol-Gemisch (7:3) eluiert. Man erhält so 1,94 g N-Methyl-3-(2-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin (R<sub>f</sub> = 0,12).

## Herstellung des Oxalats

Man löst 1,94 g des vorstehend erhaltenen Produkts und 850 mg Oxalsäure in 10 cm<sup>3</sup> siedendem Methanol, fügt 30 cm<sup>3</sup> Äthylacetat zu, engt ein und beläßt einige Stdn. bei +4°C. Man saugt ab, wäscht mit Äthylacetat und trocknet danach bei 60°C unter vermindertem Druck. Man erhält 1,8 g N-Methyl-3-(2-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin-oxalat (F = 133°C, danach 136°C).

Analyse: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> = 376,36

berechnet: C 57,44 H 5,35 N 7,44%

gefunden: C 57,2 H 5,4 N 7,2%

## Beispiel 5

### N,N-Dimethyl-3-(4-nitro-phenoxy)-3-(4-chlorphenyl)-propylamin-hydrochlorid

Man fügt zu 6,32 g 4-Chlor-α-[2-(dimethylamino)-äthyl]-benzylmethanol in Lösung in 60 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid bei 20°C 2,85 g Natriumhydrid zu 50% in Suspension in Öl, leitet unter Stickstoff 5,1 g p-Chlornitrobenzol ein, rührt 45 Min., bringt bei 25°C 100 cm<sup>3</sup> Wasser ein, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mit Wasser, trocknet, bringt zur Trockne und erhält 11,5 g N,N-Dimethyl-3-(4-nitro-phenoxy)-3-(4-chlorphenyl)propylamin in Form eines orangefarbenen Öls.

## Herstellung des Hydrochlorids

Man löst 11,5 g Base in 60 cm<sup>3</sup> Äthylacetat, fügt einen Überschuß an Äthylacetat-Chlorwasserstoffsäure zu, beläßt 2 Stdn. im Kühlschrank, saugt ab, wäscht mit Äthylacetat, trocknet bei 80°C im Vakuum und erhält 9,65 g des erwarteten Produkts. F = 190°C.

Analyse: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, HCl = 371,26

berechnet: C 55,00 H 5,43 N 7,54 Cl 19,10%

gefunden: C 54,8 H 5,5 N 7,3 Cl 19,4%

## Beispiel 6

### N,N-Dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluormethyl)-phenoxy]-3-phenylpropylamin-oxalat

Man fügt während 1 Std. 15 Min. 7,50 g 4-Chlor-α-[2-(dimethylamino)-äthyl]-benzylalkohol in Lösung in 60 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfoxid zu 2,35 g Natriumhydrid zu 50% in Suspension in Öl und 30 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfoxid, rührt noch während 2 Stdn. 15 Min., bringt darauf 8,1 g 5-Chlor-2-nitro-trifluormethylbenzol und 32 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfoxid ein, rührt 1 Std. 30 Min. die erhaltene Lösung, kühlt im Eisbad ab, verdünnt mit Wasser,



extrahiert mit Äther, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, destilliert zur Trockne und erhält 15 g eines flüssigen braunen Rückstands. Man chromatographiert den Rückstand in einem Benzol-Äthylacetat-Triäthanolamin-Gemisch (6:3:1) und gewinnt 5,1 g Base des erwarteten Produkts.

## Herstellung des Oxalats

5

Man nimmt die erhaltene Base in 50 cm<sup>3</sup> Äthanol auf, fügt 1,6 g Oxalsäuredihydrat zu, erwärmt 5 Min. auf 50°C, läßt dann auf Raumtemperatur zurückkehren, führt 1 Std. eine Eiskühlung durch, saugt ab, wäscht und trocknet unter vermindertem Druck. Man nimmt mit Äthanol auf, behandelt mit Aktivkohle, engt bis zum Beginn der Kristallisation ein, kühlt über Nacht mit Eis, saugt ab, wäscht, trocknet und erhält 5 g des erwarteten Oxalats mit einem F = 175°C.

10

Analyse: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 492,84

berechnet: C 48,74 H 4,09 Cl 7,19 F 11,56 N 5,68%

gefunden: C 48,6 H 4,2 Cl 7,2 F 11,8 N 5,6%

15

## Beispiel 7

## N,N-Dimethyl-3-(4-aminophenoxy)-3-phenylpropylamin

20

Man löst 18,3 g N,N-Dimethyl-3-(4-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylamin, erhalten gemäß dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, in 200 cm<sup>3</sup> Äthanol, fügt 1,8 g 82%iges Platindioxid zu und hydriert bei 20°C unter Rühren. Nach 1 Std. 30 Min. filtriert man ab, bringt zur Trockne, gewinnt 16,5 g orangefarbenes Öl, das man aus Petroläther kristallisiert, saugt ab, wäscht, trocknet bei 50°C und erhält 14,9 g beigefarbene Kristalle mit einem F = 77 bis 78°C.

25

Analyse: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O = 270,36

berechnet: C 75,52 H 8,20 N 10,36%

gefunden: C 75,3 H 8,3 N 10,2%

30

## Beispiel 8

## N,N-Dimethyl-3-(4-acetamido-phenoxy)-3-phenyl-propylamin-oxalat

35

Man löst 7,6 g N,N-Dimethyl-3-(4-amino-phenoxy)-3-phenylpropylamin in 80 cm<sup>3</sup> Benzol, fügt unter inerter Atmosphäre 2,8 cm<sup>3</sup> 98%iges Essigsäureanhydrid zu, rührt 45 Min., fügt 50 cm<sup>3</sup> 2 N Natronlauge zu, dekantiert, wäscht mit Salzwasser, trocknet, behandelt mit Aktivkohle, filtriert, bringt zur Trockne und erhält 9 g N,N-Dimethyl-3-(4-acetamido-phenoxy)-3-phenylpropylamin.

40

## Herstellung des Oxalats

Man löst das erhaltene Amid und 3,5 g Oxalsäuredihydrat in 25 cm<sup>3</sup> siedendem Methanol, fügt 75 cm<sup>3</sup> Äthylacetat zu, engt bis zum Beginn der Kristallisation ein, beläßt 2 Std. bei 0°C, saugt ab, wäscht, trocknet und erhält 11,4 g des erwarteten Produkts. F = 106°C.

45

Analyse: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, (COOH)<sub>2</sub> = 402,43

berechnet: C 62,67 H 6,51 N 6,96%

gefunden: C 62,7 H 6,9 N 6,9%

50

## Beispiel 9

Man stellte Tabletten der folgenden Formulierung her:

55

N,N-Dimethyl-3-(4-nitro-phenoxy)-3-phenylpropylaminoxalat 20 mg  
Exzipient q. s. für eine Tablette mit einem Endgewicht von 200 mg

(Bestandteile des Exzipienten: Lactose, Talk, Stärke, Magnesiumstearat.)

60

## Pharmakologische Untersuchungen

## 1. Anorexigene Aktivität beim Hund

65

Die anorexigene Aktivität wurde beim Hund gemäß der Methode von ADAMS und GREENE (J. Pharm. Sci. 1964, 53, 1405) untersucht. Am Tag der Untersuchung einer vermutlich anorexigenen Substanz wird die individuelle tägliche Ration der Tiere in im wesentlichen gleiche Bouletten (10 bis 20 g) aufgeteilt, die

ihnen alle 10 Min. während 7 Stdn. angeboten werden. Normalerweise nehmen die Tiere regelmäßig die aufeinanderfolgenden Bouletten, die ihnen dargeboten werden, an. Die 50%ige Ablehnung drückt die anorexigene Wirksamkeit der untersuchten Verbindung aus, deren Verabreichung in der ersten Boulette erfolgte.

Unter den Versuchsbedingungen zeigt sich die anorexigene Aktivität des Produkts bei Beispiel 1 ab einer Dosis von 3 mg/kg und nimmt mit der Erhöhung der Dosen zu.

## 2. Untersuchung der akuten Toxizität

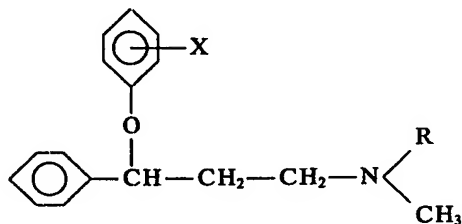
Man bestimmt die zu 50% letalen Dosen ( $LD_{50}$ ) der Produkte nach Verabreichung auf intraperitonealem Weg an die Maus. Die Mortalität wird 48 Stdn. nach Verabreichung der Produkte ermittelt. Die zu 50% letale Dosis ( $LD_{50}$ ) des in Beispiel 1 beschriebenen Produkts beträgt ca. 75 mg/kg.

### Versuchsbericht

### Vergleichsversuche

Stand der Technik, DE-OS 25 00 110

Es wurden jeweils die wirksamsten Verbindungen der dort beschriebenen Reihe von Stoffen mit der allgemeinen Formel



untersucht.

### $\alpha$ ) Anorexigene Produkte

Produkt A: 3-(4-Trifluormethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamin-oxalat (»Fluoxetin«, Beispiel 1, Seite 10 der DE-OS, X = p-CF<sub>3</sub>, R = H).

Produkt B: 3-(4-Trifluormethylphenoxy)-N,N-dimethyl-3-phenylpropylamin-oxalat (»Methylfluoxetin«, Beispiel 1, Seite 9 der DE-OS, X = p-CF<sub>3</sub>, R = CH<sub>3</sub>).

### $\beta$ ) Antidepressives Produkt

Produkt C: 3-(2-Methoxyphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamin-hydrochlorid (»Nisoxetin«, Beispiel 2 der DE-OS, X = o-OCH<sub>3</sub>, R = H).

### Erfindungsgemäß

### $\alpha$ ) Anorexigenes Produkt

Produkt D: N,N-Dimethyl-3-(4-nitrophenoxy)-3-phenylpropylamin-oxalat (Beispiel 1, X = p-NO<sub>2</sub>, R = CH<sub>3</sub>).

### $\beta$ ) Antidepressive Produkte

Produkt E: N,N-Dimethyl-3-(4-aminophenoxy)-3-phenylpropylamin (Beispiel 7, X = p-NH<sub>2</sub>, R = CH<sub>3</sub>).

Produkt F: N,N-Dimethyl-3-(4-aminophenoxy)-3-phenylpropylamin-hydrochlorid (Hydrochlorid des Beispiels 7, X = p-NH<sub>2</sub>, R = CH<sub>3</sub>).

### Akute Toxizität

### Ergebnisse

Produkt	$LD_{50}$ in mg/kg
A	150
B	250
C	50
D	75
E	200
F	100

29 07 217

Die Ergebnisse werden als ED<sub>50</sub> (zu 50% wirksame Dosis) ausgedrückt, bei der Hunde zu 50% die ihnen angebotenen Bouletten verweigern.

#### Ergebnisse

Produkte	LD <sub>50</sub> mg/kg	ED <sub>50</sub> mg/kg	Therapeutischer Index $\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$
Erfindungsgemäß D	75	5,5	13,6
Stand der Technik			
A	150	20	niedriger als 7,5
B	250	inaktiv bei 20	sehr viel niedriger als 7,5
C	50	höher als 20	niedriger als 2,5

#### 3. Antidepressive Aktivität a) Hypothermie durch Reserpin

##### Technik

Die verwendete Technik wurde von Boissier und Mitarbeitern (Thérapie, 1966, 21, 109) beschrieben. Gruppen von 10 Mäusen erhalten gleichzeitig auf intraperitonealem Weg 4 mg/kg Reserpin und die zu untersuchende Verbindung.

Die Rektaltemperatur der Tiere wird mit Hilfe eines elektrischen Thermometers vor der Behandlung und dann jede Stunde während 6 Stunden gemessen.

Die ED<sub>50</sub> ist die Dosis, die zu 50% die durch Reserpin herbeigeführte Hypothermie im Vergleich zu den Vergleichstieren vermindert.

Die Ergebnisse der nachstehenden Tabelle zeigen, daß das Produkt von Beispiel 7 der vorliegenden Anmeldung eine ausgezeichnete thymoanaleptische Wirksamkeit besitzt, die begleitet von einer verminderten Toxizität, ihm einen ausgezeichneten therapeutischen Index verleiht.

Produkte	LD <sub>50</sub>	ED <sub>50</sub>	Therapeutischer Index
Erfindungsgemäß E	200	0,8	250
Stand der Technik			
A	150	50	3
B	250	50	5
C	50	10	5

#### b) Toxizität von Yohimbin

##### Technik

Die Versuche werden an Gruppen von 10 Mäusen nach der Technik von Quinton und Mitarbeitern (Brit. J. Pharmacol., 1963, 21, 51) durchgeführt.

Die Verbindung wird auf intraperitonealem bzw. oralem Weg eine halbe Stunde bzw. eine Stunde vor der Injektion auf subkutanem Weg einer sublethalen Dosis von 30 mg/kg an Yohimbinhydrochlorid verabreicht.

Die Mortalität wird 24 Stunden danach festgestellt.

Die ED<sub>50</sub> wird als die Dosis definiert, die die Mortalität der behandelten Tiere um 50% in bezug auf die Vergleichstiere erhöht.

Die Ergebnisse der nachstehenden Tabelle zeigen, daß das erfindungsgemäße Produkt von Beispiel 7 eine ausgezeichnete thymoanaleptische Aktivität besitzt, die begleitet von einer verminderten Toxizität, ihm einen sehr guten therapeutischen Index verleiht. Einen ebenso guten therapeutischen Index besitzt das erfindungsgemäße Produkt F.

Produkte	LD <sub>50</sub>	ED <sub>50</sub>	Therapeutischer Index
Erfindungsgemäß			
E	200	2	100
F	100	1	100
Stand der Technik			
A	150	12	12,5
B	250	16	15,6
C	50	1,5	33,3